



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION



**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **10 JUL. 1998**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **22 JUIN 1998**  
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **98 07846 -**  
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75**  
DATE DE DÉPÔT **22 JUIN 1998**

1 **NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE**  
**À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

**RHONE-POULENC RORER S.A.**  
Direction Brevets  
20 avenue Raymond Aron  
92165 ANTONY CEDEX

2 **DEMANDE** Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire  
☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale  
☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone  
**6282 (7.08.97) ST 98018 01 55 71 73 26**

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

**NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE CYCLOSPORINE**

3 **DEMANDEUR (S)** n° SIREN **3 0 4 4 6 3 2 8 4** code APE-NAF

Norm et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

**RHONE-POULENC RORER S.A.**

Forme juridique

Nationalité (s) **Française**

Adresse (s) complète (s)

**20 avenue Raymond Aron  
92160 ANTONY**

Pays

**FRANCE**

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 **INVENTEUR (S)** Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 **RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES** ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 **DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE**  
pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande

7 **DIVISIONS** antérieures à la présente demande n° date n° date

8 **SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE**

**RHONE-POULENC RORER S.A.**

Fondateur de Pouvoir

**NIEDERST Claire**

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION : SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30 ST 98018

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9807846

TITRE DE L'INVENTION : NOUVEAU PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES DE  
CYCLOSPORINE

LE(S) SOUSSIGNÉ(S) RHONE-POULENC RORER S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92160 ANTONY

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

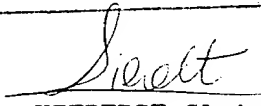
VISKOV Christian - Résidence du Parc, 13 avenue du Parc  
91130 RIS ORANGIS

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Antony, le 22 Juin 1998

RHONE-POULENC RORER S.A.  
Fondé de Pouvoir

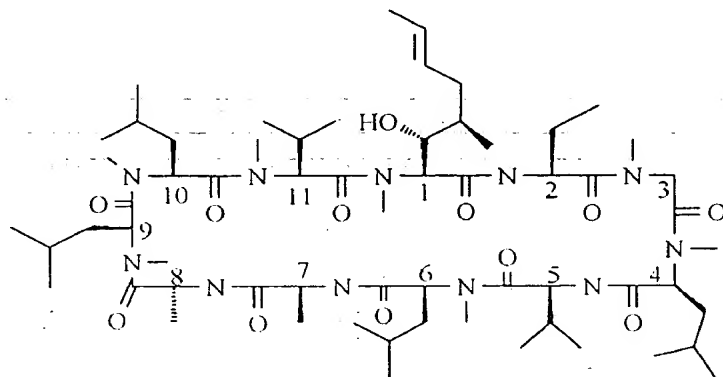
  
NIEDERST Claire



## NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE CYCLOSPORINE

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé de préparation de dérivés de cyclosporine modifiés en position -3, qui consiste à traiter une cyclosporine avec un sel métallique de l'hexaméthylidisilazane.

- 5 Les cyclosporines constituent un groupe de undécapeptides poly-N-méthylés cycliques qui possèdent dans la majorité des cas des propriétés immunosuppressives, anti-inflammatoires, et anti-parasitaires, mais qui peuvent aussi être non-immunosuppressives et présenter une activité sur le VIH (Virus de l'Immuno-déficience Humaine).
- 10 Une des premières cyclosporines naturelles à avoir été isolée est connue sous le nom de cyclosporine A dont la structure est la suivante :



- Aujourd'hui, de nombreuses cyclosporines naturelles sont connues et isolées (par exemple les cyclosporines A à Z ci-après dénommées "cyclosporines"), et de
- 15 nombreuses cyclosporines de synthèse ont été préparées (ci-après dénommées "dérivés de cyclosporine").

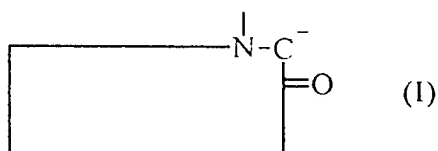
- Actuellement, les dérivés de cyclosporine modifiés en positions -3 sont obtenus selon la méthode décrite dans le brevet EP 194972. Cette méthode consiste notamment à
- 20 traiter dans un premier temps une cyclosporine avec un dérivé organométallique sous atmosphère inerte, puis à préparer dans un second temps des dérivés de cyclosporine modifiés en position -3 par addition d'un agent électrophile. Le principal inconvénient de cette méthode réside dans le fait que le rendement global est généralement

extrêmement faible. Par ailleurs, il est nécessaire de travailler en présence d'un très large excès d'électrophile. Par cette méthode, il se forme de plus l'épimère S en quantité importante par rapport à l'épimère R, et une étape de séparation est donc nécessaire.

- 5 Aujourd'hui, la demanderesse a montré que le procédé selon l'invention permet d'aboutir à des dérivés de cyclosporine modifiés en position -3 avec un rendement nettement amélioré. Un autre avantage de ce procédé réside dans le fait que la réaction est menée à une température beaucoup moins basse et avec un excès d'électrophile nettement moins important, ce qui facilite la mise en oeuvre à l'échelle industrielle. La
- 10 demanderesse a également mis en évidence que l'épimère R requis est formé de façon beaucoup plus sélective.

- La présente invention est ainsi caractérisée en ce que l'on prépare un polyanion intermédiaire pour la préparation de dérivés de cyclosporine par traitement d'une cyclosporine par un sel métallique de l'hexaméthylsilazane, éventuellement en
- 15 présence d'un halogénure de métal.

Le polyanion obtenu a pour formule générale :



- dans laquelle  $\boxed{\phantom{cyclosporine}}$  représente une cyclosporine pour laquelle un ou des groupements hydroxy libres et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position
- 20  $\alpha$  et/ou tout autre groupement acide déprotonable sont éventuellement déprotonés ou sous forme protégée.

- Généralement, on effectue la réaction dans un éther aliphatique ou cyclique, un hydrocarbure aromatique, ou dans un mélange de ces solvants. A titre d'exemple, on peut citer le tétrahydrofurane (THF), le t-butylméthyléther (TBME), le
- 25 diméthoxyéthane (DME), l'anisole, le dioxane ou le toluène. De façon préférée, on

opère dans le t-butylméthyléther ou dans le tétrahydrofuranne en présence d'hydrocarbure aromatique.

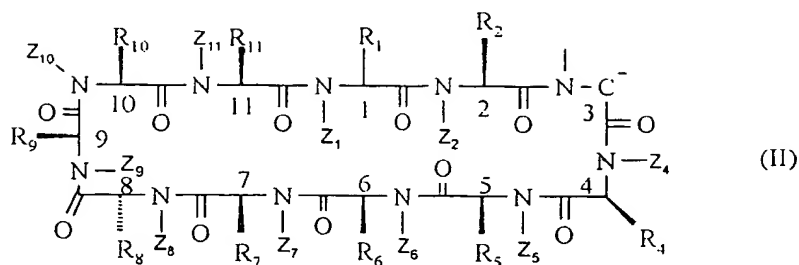
Le traitement de la cyclosporine est mis en oeuvre à une température comprise entre -40 et 0°C. De façon avantageuse, la réaction est initiée à une température comprise  
5 entre -25 et -15°C.

On opère selon l'invention en présence de 20 à 30 équivalents molaires de sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, et de préférence entre 23 et 28 équivalents molaires. Le sel métallique de l'hexaméthylidisilazane peut être a titre d'exemple un sel alcalin de l'hexaméthylidisilazane. Notamment, il peut s'agir du sel de lithium de  
10 l'hexaméthylidisilazane, du sel de sodium de l'hexaméthylidisilazane, ou encore du sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane. Avantageusement, on opère en présence du sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane.

Selon une variante de l'invention, la préparation du polyanion de cyclosporine peut être réalisée en présence d'halogénures de métaux. Par exemple, il peut s'agir du chlorure  
15 de lithium, du chlorure de césium, du fluorure de césium, du chlorure mercurique, du chlorure cuivreux etc... De façon avantageuse, on opère en présence de 2 à 8 équivalents molaires de chlorure de césium ou de lithium, et plus préférentiellement en présence de 5 à 7 équivalents molaires de chlorure de césium.

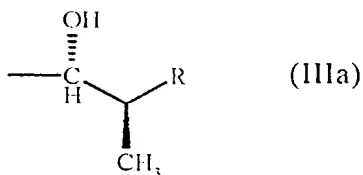
Par ailleurs, le ratio (poids/poids) de cyclosporine mise en jeu par rapport au poids  
20 total de la solution est généralement inférieur ou égal à 10 %. Préférentiellement, la réaction est effectuée avec un ratio de cyclosporine inférieur ou égal à 6 %. Avantageusement, on introduit entre 2 et 5 % de cyclosporine.

Selon un aspect préféré de la présente invention, le polyanion obtenu a pour formule :



pour laquelle :

- i) Les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, ou bien
- 5 ii) Les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, à l'exception de  $R_4$  et  $Z_4$  qui sont définis de façon à avoir en position -4 l'acide aminé 4'-(hydroxy)MeLeu, ou bien
- iii) Les substituants  $R_2$ ,  $R_5$  à  $R_{11}$  et  $Z_2$ ,  $Z_5$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, et
- 10 •  $Z_1$  est un groupement méthyle, et  $R_1$  a pour formule :



- R étant un groupement de formule  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}'$  pour lequel  $\text{R}'$  représente un radical alkylthio, aminoalkylthio, alkylaminoalkylthio, dialkylaminoalkylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alkylimidazolylthio, hydroxyalkylphénylthio, hydroxyalkylphényloxy, nitrophénylamino, ou 2-oxopyrimidin-1-yle, ou
- 15

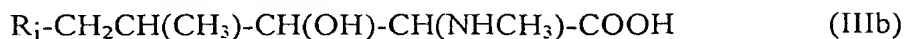
- R étant un groupement de formule  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Alk}$  pour lequel Alk représente un groupement alkyle, et

- $Z_4$  et  $R_4$  sont des radicaux tels que l'on a en position -4 un acide aminé MeLeu ou
- 20 4'-hydroxyMeLeu, ou bien,



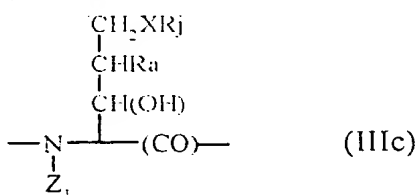
iv)

- $Z_1$  et  $R_1$  sont des groupements tels que l'on a en position -1 une homothréonine substituée de formule générale :



5 dans laquelle  $R_1$  représente le n-propyle ou le propényle et la double liaison présente de préférence une configuration trans, et

- $R_2$  et  $Z_2$  sont des radicaux tels que l'on a en position -2 l'acide alpha-aminobutyrique ( $\alpha$ Abu), la valine (Val), la norvaline (Nva), ou la thréonine (Thr), et
- 10 •  $R_4$  et  $Z_4$  sont des radicaux tels que l'on a en position -4 la N-méthyl-gamma-hydroxy-leucine ou la N-méthyl-gamma-acétyloxy-leucine, et
- $R_5$  et  $Z_5$  sont des radicaux tels que l'on a en position -5 la valine, et
- $R_6$ ,  $Z_6$ ,  $R_9$ ,  $Z_9$ ,  $R_{10}$  et  $Z_{10}$  sont des radicaux tels que l'on a en position -6, -9, et -10 la N-méthylleucine, et
- 15 •  $Z_7$  et  $R_7$  sont des radicaux tels que l'on a en position -7 l'alanine (Ala), et
- $Z_8$  et  $R_8$  sont des radicaux tels que l'on a en position -8 la (D)-alanine ou la (D)-sérine, et
- $Z_{11}$  et  $R_{11}$  sont des radicaux tels que l'on a en position -11 la N-méthyl-valine, ou bien,
- 20 v)  $Z_1$  et  $R_1$  sont des groupements tels que l'on a en position -1 un substituant MeBmt ou un substituant ayant pour formule générale :



- $R_j$  représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle inférieur, un alcényle inférieur, un halogénoalkyle inférieur, un aryle, un alkyloxy inférieur, un alkoxy  $C_{1-6}$ alkyle, un hydroxyméthyle, un alkylthio inférieur, un alkylthio  $C_{1-6}$ alkyle, un
- 25

mercaptoC<sub>1-6</sub>alkyle, ou un hétéroaryle, les groupements aryle et hétéroaryle pouvant être substitués avec un ou plusieurs groupements fonctionnels alkyle C<sub>1-6</sub>, alcanoyle C<sub>1-6</sub>, halogénoalkyle C<sub>1-6</sub>, halogène, cyano, hydroxyalkyle C<sub>1-3</sub>, alkyloxy C<sub>1-6</sub>, alkyl-S(O)<sub>n</sub> C<sub>1-6</sub> avec n = 0, 1, ou 2, NR<sub>b</sub>COR<sub>c</sub> avec R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> représentant  
 5 indépendamment H ou un alkyle C<sub>1-6</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -OR<sub>b</sub>, -CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -COR<sub>b</sub>, -NR<sub>b</sub>CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>COR<sub>c</sub>, -OCOR<sub>b</sub>, -SCOR<sub>b</sub>, ou -OCH<sub>2</sub>O-, et

R<sub>a</sub> étant un alkyle inférieur, Z<sub>1</sub> étant un alkyle inférieur, un phénylalkyle inférieur, ou un aryle, et X représentant S, SO, SO<sub>2</sub>, O, ou bien NR<sub>b</sub>, et

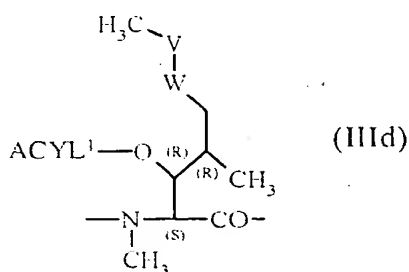
- Z<sub>2</sub> et R<sub>2</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé L-2-aminobutyryle, norvalyle, L-thréonyle, ou bien le même acide aminé qu'en position -1, et  
 10
- Z<sub>4</sub> et R<sub>4</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
- Z<sub>5</sub> et R<sub>5</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé L-valyle, ou norvalyle, et  
 15
- Z<sub>6</sub> et R<sub>6</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
- Z<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -7 l'acide aminé L-alanyle, L-2-aminobutyryle, ou L-phénylalanyle, et
- 20 • Z<sub>8</sub> et R<sub>8</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -8 l'acide aminé D-alanyle ou L-alanyle, et
- Z<sub>9</sub> et R<sub>9</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -9 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle ou N-méthyl-L-valyle, et
- Z<sub>10</sub> et R<sub>10</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -10 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle ou L-leucyle, et  
 25
- Z<sub>11</sub> et R<sub>11</sub> sont des substituants tels que l'on a en position -11 l'acide aminé N-méthyl-L-valyle, L-valyle, ou L-2-aminobutyryle, ou bien

vi) Les substituants R<sub>4</sub> à R<sub>11</sub>, et Z<sub>4</sub> à Z<sub>11</sub> sont définis comme pour la cyclosporine A, et :

- $Z_1$  et  $R_1$  sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt ou dihydro-MeBmt, et
  - $Z_2$  et  $R_2$  sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé  $\alpha$ Abu, Thr, Val, ou Nva, ou bien
- 5   vii) Les substituants  $R_7$  à  $R_{11}$ , et  $Z_7$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, et :
- $Z_1$  et  $R_1$  sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt, dihydro-MeBmt, ou 8'-hydroxy-MeBmt, et
  - $Z_2$  et  $R_2$  sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé  $\alpha$ Abu,
  - 10   Val, Thr, Nva, ou MeOThr, et
  - $Z_4$  et  $R_4$  sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé MeLeu,  $\gamma$ -hydroxy-MeLeu, Melle, MeVal, MeThr, MeAla, Mealle, ou MeaThr, et
  - $Z_5$  et  $R_5$  sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé Val, Leu, MeVal, ou MeLeu, et
  - 15   •  $Z_6$  et  $R_6$  sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé MeLeu,  $\gamma$ -hydroxy-MeLeu, ou MeAla,

à condition que lorsque  $R_4$  et  $Z_4$  signifient MeLeu,  $R_5$  et  $Z_5$  signifient alors MeVal ou MeLeu ou bien  $R_1$  et  $Z_1$  signifient 8'-hydroxy-MeBmt, ou bien

- viii) Les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  définissent une cyclosporine pour laquelle
- 20   le carbone en 3' du résidu en position -1 ou le carbone en  $\beta$  du résidu en position-2 est substitué par O-acyle ou oxo, et notamment
- $Z_1$  et  $R_1$  sont des substituants tels que l'on a en position -1 un résidu de formule générale

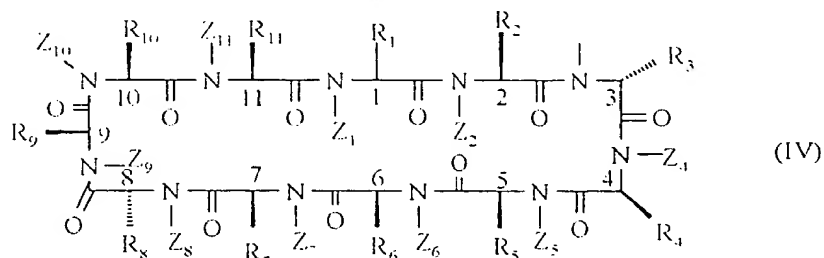


pour laquelle -v-w- est  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  ou  $\text{CH=CH}$  trans et  $\text{ACYL}^1$  représente un groupe acyle, et

- $Z_2$  et  $R_2$  sont des substituants tels que l'on a en position -2 un acide aminé  $\alpha\text{Abu}$ , Val, Thr, Nva, ou le résidu d'un  $\alpha$ -acide aminé  $\beta$ -O-acylé, et
- 5 •  $Z_5$  et  $R_5$  sont des substituants tels que l'on a en position -5 un acide aminé Val, ou Nva lorsque l'on a simultanément un acide aminé Nva en position -2, et
- $Z_8$  et  $R_8$  sont des substituants tels que l'on a en position -8 un acide aminé (D)-Ala, un résidu d'un  $\alpha$ -acide aminé  $\beta$ -O-acylé ou  $\beta$ -hydroxylé ayant la configuration (D), et
- 10 • les substituants en position -4, -6, -7, et -9 à -11 sont définis comme pour la cyclosporine A,

un ou des groupements hydroxy et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position  $\alpha$  et/ou tout autre groupement acide déprotonable présents dans ladite formule générale (II) étant éventuellement déprotonés ou sous forme protégée.

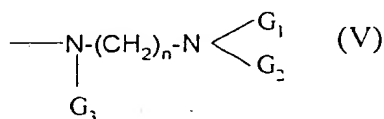
- 15 Les polyanions de formule générale (II) résultants du procédé selon l'invention sont particulièrement intéressants comme intermédiaires pour la préparation de dérivés de cyclosporine de formule générale :



pour laquelle :

- 20 1) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis ci-avant en i), et  $R_3$  représente un substituant -S-Alk- $R^\circ$  pour lequel :
- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
  - $R^\circ$  représente

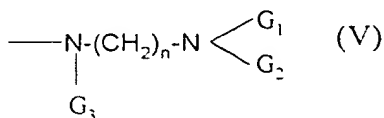
- soit un radical carboxy ou alkyloxycarbonyle,
- soit un radical  $-NG_1G_2$  pour lequel  $G_1$  et  $G_2$ , identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, alcényle (2 à 4C), cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy, alkyloxycarbonyle, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle contenant 4 à 6 chaînons, saturé ou insaturé, pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle, phényle ou benzyle,
- soit un radical de formule générale :



pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  sont définis comme ci-dessus,  $G_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et  $n$  est un nombre entier de 2 à 4, les portions ou radicaux alkyle définis ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien

2) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis ci-avant en ii), et  $R_3$  représente  $-S-CH_3$  ou un substituant  $-S-Alk-R^\circ$  pour lequel :

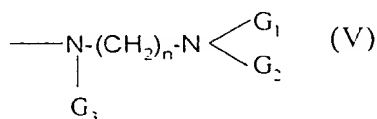
- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- $R^\circ$  représente
  - soit un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxycarbonyle,
  - soit un radical  $-NG_1G_2$  ou un radical de formule générale :



tels que définis ci-avant,

3) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis ci-avant en iii), et  $R_3$  est un radical de structure -S-Alk- $R^\circ$  pour lequel :

- Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- $R^\circ$  représente
  - soit un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxycarbonyle,
  - soit un radical - $NG_1G_2$  pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy, alkyloxycarbonyle, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle,
  - soit un radical de formule générale :



tel que défini précédemment, ou bien

4) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis ci-avant en iv), et  $R_3$  est un substituant :

- alkyle en  $C_2$  à  $C_6$ , alcényle, alcynyle, linéaires ou ramifiés, ces groupes pouvant encore être substitués par un groupe hydroxy, amino, alkylamino en  $C_1$  à  $C_4$ , dialkylamino en  $C_1$  à  $C_3$ , alkyloxy, ou acyloxy, ou
- $COOG_4$  ou  $CONHG_4$ ,  $G_4$  étant un alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou

- -Y-G<sub>5</sub> dans laquelle Y = S, O, et G<sub>5</sub> est un alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, un alcényle ou un alcynyle, linéaires ou ramifiés, et dans laquelle si Y = S, G<sub>5</sub> peut être aussi un aryle ou un hétéroaryle, ou

- un groupement halogène, ou cyano, ou

- 5 - CHG<sub>6</sub>G<sub>7</sub>, dans laquelle G<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, phényle, et G<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène, ou un groupe hydroxy, halogène, amino, alkylamino en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, dialkylamino en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, acyloxy, *t*-butoxycarbonyl-amino-éthoxy-éthoxy-acétyloxy, ou alkyloxycarbonyl, ou bien

- 10 5) Les substituants R<sub>1</sub> à R<sub>11</sub> et Z<sub>1</sub> à Z<sub>11</sub> sont tels que définis ci-avant en v), et R<sub>3</sub> est un groupement tel que l'on a en position -3 un résidu α-(méthylmercapto)-sarcosyl ou N-méthyl-(D)-alanyle, ou bien

- 6) Les substituants R<sub>1</sub> à R<sub>11</sub> et Z<sub>1</sub> à Z<sub>11</sub> sont tels que définis ci-avant en vi), et R<sub>3</sub> est un groupement C<sub>1-6</sub>alkyle, halogénoC<sub>1-6</sub>alkyle, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyle, mercaptoC<sub>1-6</sub>alkyle, amino C<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>2-5</sub>alkoxycarbonyl-amino-(C<sub>1-4</sub>alkyle), nitroC<sub>1-6</sub>alkyle, 15 cyanoC<sub>1-5</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkoxy-(C<sub>1-6</sub>alkyle), C<sub>1-6</sub>alkylthio-(C<sub>1-6</sub>alkyle), C<sub>2-7</sub>alcanoyloxy-(C<sub>1-6</sub>alkyle), C<sub>2-7</sub>diazoalcanoyloxy-(C<sub>1-6</sub>alkyle), carboxy-(C<sub>1-6</sub>alkyle), C<sub>2-7</sub>alkoxycarbonyl-(C<sub>1-6</sub>alkyle), amino-carbonyl-(C<sub>1-4</sub>alkyle), aminocarbonyloxy-(C<sub>1-4</sub>alkyle), amino-(C<sub>1-4</sub>alcanoyloxy)-(C<sub>1-4</sub>alkyle), amino-(C<sub>2-9</sub>alkoxycarbonyl)-(C<sub>1-4</sub>alkyle), C<sub>2-7</sub>alkylcarbonyl, C<sub>2-7</sub>alkoxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>alkylthio, 20 hydroxy-C<sub>1-6</sub>alkylthio, C<sub>1-6</sub>alkoxy-(C<sub>1-6</sub>alkylthio), C<sub>2-11</sub>alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylthio), C<sub>2-11</sub>alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkyl-sulfinyle), C<sub>2-11</sub>alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylsulfonyl), aminocarbonyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkyl-thio), C<sub>2-11</sub>amino-alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylthio), aminocarbonyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkyl-sulfinyle), aminocarbonyl-oxy-(C<sub>2-4</sub>alkylsulfonyl), aminoalcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkyl-sulfinyle), aminoalcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylsulfonyl), aminocarbonyl, C<sub>3-6</sub>alcényle, C<sub>3-6</sub>alcynyle, halogénoC<sub>3-6</sub>alcényle, halogénoC<sub>3-6</sub>alcynyle, hydroxyC<sub>3-6</sub>alcényle, aryl-(C<sub>1-6</sub>alkyle), aryl-(C<sub>1-6</sub>alkyle) hydroxylé, aryl-(C<sub>3-6</sub>alcényle), aryl-(C<sub>3-6</sub>alcynyle), aryl-(C<sub>3-6</sub>alcényle) hydroxylé, 25 aryl-(C<sub>3-6</sub>alcynyle) hydroxylé, arylthio, hétéroarylthio, aryl-(C<sub>2-</sub>

5alkoxycarbonylamino)-(C<sub>1-4</sub>alkyle), halogène, cyano, ou un groupe de formule Q-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CO-O-CH<sub>2</sub>- pour laquelle n est 1, 2, ou 3, et Q est amino, ou bien

7) les substituants R<sub>1</sub> à R<sub>11</sub> et Z<sub>1</sub> à Z<sub>11</sub> sont tels que définis ci-avant en vii), et R<sub>3</sub> est un groupement tel que l'on a en position -3 un acide aminé (D)-MeAla, ou bien

- 5 8) les substituants R<sub>1</sub> à R<sub>11</sub> et Z<sub>1</sub> à Z<sub>11</sub> sont tels que définis ci-avant en viii), et R<sub>3</sub> est un groupement tel que l'on a en position -3 un α-acide aminé N-méthylé en position α et ayant la configuration (D).

10 Les dérivés de cyclosporine de formule générale (IV) peuvent être obtenus par addition sur un polyanion de formule générale (II) d'un agent électrophile. Lorsque les substituants de cet agent peuvent interférer avec la réaction, il est préférable de les protéger préalablement avec des radicaux compatibles et pouvant être mis en place et éliminés sans toucher au reste de la molécule. L'addition peut être suivie le cas échéant des étapes de séparation et de purification du dérivé de cyclosporine de formule (IV) selon les méthodes connues de l'homme du métier.

- 15 Les dérivés de cyclosporine de formule générale (IV) dont les substituants sont définis comme en 1), 2), 3), ou 4) pour lesquels R<sub>3</sub> est S-G<sub>5</sub> peuvent être obtenus par addition sur un polyanion de formule générale (II) d'un disulfure de formule générale :



- 20 pour lequel G est Alk-R° ou G<sub>5</sub> tels que définis ci-avant en 1), 2), 3), ou 4), les fonctions du polyanion pouvant interférer avec la réaction ayant été le cas échéant préalablement protégées, suivie de l'élimination le cas échéant du/des radicaux protecteurs.

- 25 Le disulfure de formule générale (VI) est généralement additionné soit pur soit en solution dans un solvant organique tel qu'un éther aliphatique ou cyclique (par exemple le tétrahydrofuranne, le t-butylméthyléther ou le diméthoxyéthane) ou un hydrocarbure (le toluène par exemple), à une température comprise entre -40 et 0°C.



Préférentiellement, l'addition du disulfure est mise en oeuvre à une température comprise entre -25 et -15°C inclus.

Après addition du disulfure de formule générale (VI), le mélange réactionnel est avantageusement porté à une température supérieure à 0°C. Préférentiellement, le  
5 mélange réactionnel est maintenu entre 0 et 30°C, et l'évolution de la réaction est suivie selon les méthodes connues de l'homme du métier. Encore plus préférentiellement, le mélange réactionnel est maintenu à une température comprise entre 15 et 25°C inclus.

Le disulfure de formule générale (VI) peut être obtenu à partir de deux équivalents  
10 d'un composé de formule générale G-SH pour lequel G est Alk-R° ou G<sub>5</sub> tels que définis précédemment en 1), 2), 3), ou 4). On opère en milieu oxydant, dans un solvant organique (par exemple dans l'oxyde de diéthyle ou dans le dichlorométhane) ou dans un alcool (par exemple le méthanol ou l'éthanol), et en présence d'un hydroxyde alcalin. Notamment, le milieu oxydant est obtenu par passage d'oxygène ou par  
15 adjonction de diiode dans un solvant organique, par exemple l'oxyde de diéthyle. De façon préférée, l'hydroxyde alcalin est l'hydroxyde de sodium.

Lorsque les substituants du radical G peuvent interférer avec la réaction, il est préférable de les protéger préalablement par des radicaux compatibles et pouvant être  
20 mis en place et éliminés sans toucher au reste de la molécule. De plus les radicaux hydroxy présents sur la cyclosporine peuvent être éventuellement protégés par tout groupement qui n'interfère pas avec la réaction.

A titre d'exemple, les groupements protecteurs peuvent être choisis parmi les radicaux décrits par T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Inter-  
science Publication (1991) ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry,  
25 Plenum Press (1973).

Dans la formule générale (V), lorsque  $G_1$  et/ou  $G_2$  représentent un substituant hétérocyclyle, celui-ci peut être avantageusement choisi parmi pyridyle, tétrahydropyridyle, pipéridyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle.

Lorsque  $G_1$  et  $G_2$  forment un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont  
 5 rattachés, le radical hétérocyclyle peut être choisi à titre d'exemple parmi azétidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, N-méthyl pipérazinyle, N-phényl pipérazinyle, N-benzyl pipérazinyle, pyridyle, imidazolyle, morpholino, thiomorpholino, tétrahydropyridyle, méthyl tétrahydropyridyle (par exemple 4-méthyl tétrahydropyridyle), phényl tétrahydropyridyle (par exemple 4-phényl tétrahydropyridyle).

10 La réaction de thioalkylation peut être suivie le cas échéant des étapes de séparation et de purification du dérivé de cyclosporine de formule générale (IV) selon les méthodes connues de l'homme du métier. Notamment, on peut opérer par les méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  
 15  $Z_{11}$  sont tels que définis en 4) à l'exception de  $R_3$  représentant S- $G_5$ , peuvent être obtenus à partir du polyanion selon l'invention par les méthodes décrites dans la demande de brevet WO 97/04005 ou par toute autre méthode équivalente.

Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  
 20  $Z_{11}$  sont tels que définis en 5) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon l'invention par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194972.

Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  
 25  $Z_{11}$  sont tels que définis en 6) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon l'invention par les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194 972 ou par toute autre méthode équivalente.

Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  
 $Z_{11}$  sont tels que définis en 7) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon

l'invention par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194 972.

Les dérivés de formule générale (IV) pour laquelle les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis en 8) peuvent être obtenus à partir du polyanion selon  
 5 l'invention par analogie avec les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 194 972.

Il est entendu que les dérivés de cyclosporine obtenus peuvent être éventuellement transformés en sels lorsqu'ils existent.

Les dérivés de cyclosporine tels que définis en 1), 2), 3), 4), et 7) sont utiles pour le  
 10 traitement et/ou la prophylaxie des infections à rétrovirus, et plus particulièrement du SIDA (syndrome d'immuno-déficience acquise) et de syndromes associés [ARC (AIDS related complex)]. Ils présentent l'avantage d'être très faiblement immunosuppresseurs.

Les dérivés de cyclosporine tels que définis en 5) présentent une activité immunosuppressive, et sont donc utiles pour le traitement de diverses maladies  
 15 inflammatoires chroniques et des maladies auto-immunes.

Les dérivés de cyclosporine tels que définis en 6) et en 8) possèdent :

- soit une activité immunosuppressive, et ils sont donc utiles notamment pour le traitement et/ou la prophylaxie des maladies auto-immunes ou pour prévenir le rejet d'organes transplantés,
- 20 - soit une activité anti-inflammatoire, et ils sont donc notamment utiles pour le traitement d'inflammations comme par exemple l'arthrite et les maladies rhumatismales,
- soit une activité anti-parasitaire, et ils sont par exemple utiles pour le traitement de la schistosomiasis, la filariasis, la leishmaniasis, la coccidioidomycosis, ou de la malaria.

Les exemples suivants, donnés à titre non-limitatif, illustrent la présente invention.

25 **Exemple 1 :** préparation de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A. Dans un réacteur sous atmosphère d'azote,

maintenu à -20°C et contenant une solution de 36,8 g de sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane dans 104 cm<sup>3</sup> de t-butylméthyléther, on introduit 68 cm<sup>3</sup> de toluène et 40 cm<sup>3</sup> de t-butylméthyléther. Sous agitation, on ajoute une portion de 9,6 g de [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de -20°C, puis 8,3 g de chlorure de césium sont ajoutés en une portion. Le mélange réactionnel est agité durant 30 minutes, puis 25,5 g de disulfure de di-[2-(N,N-diméthylamino)éthyle] sont ajoutés en 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors porté à une température voisine de 25°C en approximativement 1 heure et 30 minutes. Après 2 heures d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à une température voisine de -10°C et on coule 14,4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Enfin, on ajoute 200 ml d'eau sans maintenir la température puis la phase organique est séparée après décantation.

L'analyse CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) par étalonnage externe de la phase organique indique que le mélange réactionnel contient 3,95 g [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A, ce qui correspond à un rendement molaire de 38%.

L'isolement de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A est réalisé de la façon suivante :

Après ajout de 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée à la phase organique, le mélange est refroidi à 5°C. En approximativement 30 minutes et sous agitation, le pH de la phase aqueuse est amené à 6,5 par un ajout goutte à goutte d'acide méthanesulfonique (environ 21 cm<sup>3</sup>). A la phase organique décantée, on ajoute ensuite 20 g d'alumine et le mélange est agité pendant 10 minutes. Le mélange est filtré, et le solide récupéré est rincé par du t-butylméthyléther. Les phases organiques sont ensuite réunies et on additionne 200 ml d'eau distillée. Sous agitation, le pH est alors ajusté à 2 par ajout d'acide méthanesulfonique. Le mélange est agité durant 1 heure, et 50 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile sont additionnés. Enfin, la phase organique est décantée puis écartée.

La phase aqueuse est concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C jusqu'à l'élimination complète des solvants organiques. Puis, sous

agitation, le pH de la phase aqueuse est amené à 9 par ajout d'ammoniaque à 20%. La [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A brute précipite alors dans la phase aqueuse. Après isolement par filtration du précipité, puis séchage à 40°C pendant environ 12 heures sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 6 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A brute.

Une portion de 1 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A brute est purifiée par chromatographie sur une colonne de silice (0,63-0,20 mm; éluant : acétonitrile-méthanol/ammoniac (20 % aq.) 85:15:1 en volume). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,4 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,23 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 8β); 1,33 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 7β); 1,60 (d, J = 5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 1η); 1,68 et 2,36 (2 dd, J = 15 et 6,5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub>-4β); 2,23 (s large, 6H : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> du 2-diméthylaminoéthylthio en 3α); 2,40 (mt, 1H : CH 5β); de 2,50 à 2,85 (mt, 4H : SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N du 2-diméthylaminoéthylthio en 3α); 2,68 - 3,09 - 3,16 - 3,22 - 3,42 et 3,47 (6 s, respectivement 6H - 3H - 3H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH<sub>3</sub>); 3,63 (d, J = 6 Hz, 1H : OH en 1β); 3,72 (mt, 1H : CH 1β); 4,52 (mt, 1H : CH 7α); 4,61 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α); 4,81 (mt, 1H : CH 8α); 4,95 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine); de 5,00 à 5,10 (mt, 2H : CH 2α et CH α d'une leucine); 5,10 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α); de 5,20 à 5,35 (mt, 2H : CH=CH); 5,40 (t, J = 6,5 Hz, 1H : CH 4α); 5,47 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α); 5,68 (dd, J = 10,5 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine); 5,96 (s, 1H : CH 3α); 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8); 7,46 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5); 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7); 7,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2).

Exemple 2 : préparation du sel de méthanesulfonate de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> cyclosporine A. Dans un réacteur sous atmosphère

d'azote maintenu à  $-20^{\circ}\text{C}$  et contenant une solution de 20,8 g de sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane dans  $58\text{ cm}^3$  de t-butylméthyléther, on introduit  $38\text{ cm}^3$  de toluène et  $25\text{ cm}^3$  de t-butylméthyléther. Sous agitation, on ajoute en une portion 5,1 g de cyclosporine A puis  $15\text{ cm}^3$  de t-butylméthyléther. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de  $-20^{\circ}\text{C}$  puis 4,4 g de chlorure de césium sont ajoutés en une portion. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes, puis 13,9 g de disulfure de di-[2-(N,N-diméthylamino)éthyle] sont ajoutés en 10 minutes. Le mélange réactionnel est porté à une température voisine de  $25^{\circ}\text{C}$  en approximativement 1 heure et 30 minutes. Après 1 heure d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à une température d'environ  $-10^{\circ}\text{C}$  et on coule  $10\text{ cm}^3$  d'acide acétique. Enfin, on ajoute  $75\text{ cm}^3$  d'eau sans maintenir la température, puis la phase organique est décantée.

L'analyse CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) par étalonnage externe de la phase organique indique que le mélange réactionnel contient 2,9 g [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> cyclosporine A, ce qui correspond à un rendement molaire de 53 %.

L'isolement du sel de méthanesulfonate de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> cyclosporine A est réalisé de la façon suivante :

La phase organique obtenue précédemment est concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de  $35^{\circ}\text{C}$ . Le résidu huileux orange obtenu (16,13 g) est traité par  $240\text{ cm}^3$  d'éther de diéthyle, 1,3 litre d'eau distillée et  $40\text{ cm}^3$  d'acide chlorhydrique 5N. La phase organique est décantée et écartée.

La phase aqueuse est extraite par  $250\text{ cm}^3$  d'éther de diéthyle, puis elle est neutralisée par ajout de bicarbonate de sodium solide jusqu'à saturation. La dite phase aqueuse neutralisée est alors extraite par  $250\text{ cm}^3$  d'éther de diéthyle. La phase organique est décantée et séparée, et la phase aqueuse est à nouveau extraite par  $250\text{ cm}^3$  d'éther de diéthyle.

Les phases organiques réunies sont lavées par  $180\text{ cm}^3$  au total d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis filtrées. Le filtrat est

concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C pour conduire à 4,5 g de [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> cyclosporine A brute sous la forme d'une meringue crème. Une portion de 1 g de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> cyclosporine A brute est purifiée par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:4 en volume). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C pour donner 0,4 g d'une meringue blanche. La [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> cyclosporine A obtenue est rechromatographiée sur colonne d'alumine neutre (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:4 en volume). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C pour donner 0,1 g d'une meringue blanche. La dite meringue blanche est mise en solution dans 0,5 cm<sup>3</sup> d'éther de diéthylique. A cette solution sont ajoutés 0,4 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,2 N d'acide méthanesulfonique dans l'éther de diéthylique. Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange est filtré. Le solide est rincé par 2 fois 0,1 cm<sup>3</sup> d'éther de diéthylique. Après séchage du solide à poids constant sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C durant 24 heures, on obtient 0,06 g de sel de méthanesulfonate de la [(R)-2-(N,N-diméthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup> cyclosporine A sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δ en ppm) : 1,21 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 8β); 1,29 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 7β); 1,69 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 1η); 1,99 (mt, 1H : CH 5β); 2,35 (s, 3H : CH<sub>3</sub> du méthanesulfonate); de 2,45 à 2,70 (mt, 2H : SCH<sub>2</sub> du 2-diméthyl aminoéthylthio en 3α); 2,64 - 2,80 - 2,86 - 2,93 - 2,99 et 3,17 (6 s, respectivement 3H - 6H - 9H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH<sub>3</sub> et NCH<sub>3</sub> du 2-diméthyl aminoéthylthio en 3α); de 3,25 à 3,40 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>N du 2-diméthylaminoéthylthio en 3α); 3,99 (mt, 1H : CH 1β); 4,15 (mt, 1H : CH 7α); 4,26 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α); 4,42 (s large, 1H : OH en 1β); 4,79 (mt, 1H : CH 8α); 4,89 (mt, 1H : CH 2α); de 5,00 à 5,15 (mt, 1H : CH α d'une leucine); 5,11 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α); 5,23 (mt,

2H : CH 1 $\alpha$  et CH  $\alpha$  d'une leucine); 5,33 (dd, J = 10 et 5 Hz, 1H : CH  $\alpha$  d'une leucine); de 5,30 à 5,50 et 5,62 (2 mts, 1H chacun : CH=CH); 5,48 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH  $\alpha$  d'une leucine); 6,87 (s, 1H : CH 3 $\alpha$ ); 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7); 8,24 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2); 8,28 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 8);  
 5 8,68 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5); 9,28 (mf, 1H : SO<sub>3</sub>H du méthanesulfonate).

**Exemple 3 :** préparation de la [(R)-méthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A

Dans un réacteur sous atmosphère d'azote, maintenu à -20°C et contenant 19 g de sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane, on introduit 85 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et  
 10 22,5 cm<sup>3</sup> de toluène. Sous agitation, on ajoute en une portion 4,8 g de cyclosporine A puis 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de -20°C puis 4,46 g de chlorure de césium sont ajoutés en une portion. Le mélange réactionnel est agité durant 15 minutes, puis 5,8 g de disulfure de  
 15 porté à une température voisine de 25°C en approximativement 2 heures 30 minutes. Après 4 heures d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à une température voisine de -10°C et on coule 10 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On ajoute 75 cm<sup>3</sup> d'eau sans maintenir la température puis la phase organique est décantée. L'analyse CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) par étalonnage externe de la phase  
 20 organique indique que le mélange réactionnel contient 2,3 g [(R)-méthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A, ce qui correspond à un rendement molaire de 46 %.

L'isolement de la [(R)-méthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A peut être réalisé de la façon suivante :

A la phase organique obtenue précédemment, on ajoute 500 cm<sup>3</sup> d'eau. Sous agitation,  
 25 on coule 40 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5 N en environ 15 minutes. Après 15 minutes d'agitation, la phase organique est décantée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient alors 6,3 g de [(R)-



méthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A brute sous la forme d'une meringue jaunâtre.

Une portion de 0,1 g de [(R)-méthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A brute est purifiée par chromatographie sur couche mince de silice préparative (éluant :  
 5 dichlorométhane/acétonitrile/propanol-2, 65/25/10 en volume). La silice contenant le produit attendu est prélevée et agitée avec 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après filtration et évaporation sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 30°C, on obtient 0,035 g de [(R)-méthylthio-Sar]<sup>3</sup> [4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup> cyclosporine A sous la forme d'un film incolore.

10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,27 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 8β); 1,37 (d, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> 7β); 1,64 (d, J = 5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1η); de 1,65 à 1,80 et 2,41 (respectivement mt et dd, J = 15 et 6,5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> 4β); 2,17 (s, 3H : SCH<sub>3</sub>); 2,47 (mt, 1H : CH 5β); 2,71 - 3,13 - 3,18 - 3,27 - 3,46 et 3,52 (6 s, respectivement 6H - 3H - 3H - 3H - 3H et 3H : 7 NCH<sub>3</sub>); 3,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H : OH  
 15 en 1β); 3,78 (mt, 1H : CH 1β); 4,56 (mt, 1H : CH 7α); 4,67 (t, J = 9 Hz, 1H : CH 5α); 4,86 (mt, 1H : CH 8α); 5,00 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH α d'une leucine); de 5,05 à 5,15 (mt, 2H : CH 2α et CH α d'une leucine); 5,15 (d, J = 11 Hz, 1H : CH 11α); de 5,25 à 5,40 (mt, 2H : CH=CH); 5,45 (t, J = 6,5 Hz, 1H : CH 4α); 5,52 (d, J = 6 Hz, 1H : CH 1α); 5,72 (dd, J = 10,5 et 4 Hz, 1H : CH α d'une leucine); 5,75 (s, 1H : CH 3α); 7,16 (d,  
 20 J = 8 Hz, 1H : CONH en 8); 7,52 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 5); 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH en 7); 7,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2).

#### Exemple 4

En opérant de manière analogue à la méthode décrite dans les exemples précédents, on prépare les produits suivants :

- 25 [(R)-2-aminoéthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-méthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-éthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-*i*.propylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;

- [(R)-2-(N-*l*.butylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-phénylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-benzylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-méthyl-N-éthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 5 [(R)-2-(N-méthyl-N-allylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-méthyl-N-phénylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N,N-di-*i*.propylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N,N-diallylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-aminopropylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 10 [(R)-3-(N-méthylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-éthylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-*i*.propylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-*l*.butylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-phénylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 15 [(R)-3-(N-benzylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-méthyl-N-éthylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-méthyl-N-*i*.propylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-méthyl-N-*l*.butylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-méthyl-N-allylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 20 [(R)-3-(N-méthyl-N-phénylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N-méthyl-N-benzylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N,N-diéthylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N,N-di-*i*.propylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N,N-diallylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 25 [(R)-3-(1-pipéridyl)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-aminobutylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-méthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-éthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-*i*.propylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 30 [(R)-4-(N-*l*.butylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;

- [(R)-4-(N-phénylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-benzylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-méthyl-N-éthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-méthyl-N-*i*.propylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 5 [(R)-4-(N-méthyl-N-*i*.butylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-méthyl-N-allylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N-méthyl-N-benzylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N,N-diméthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 10 [(R)-4-(N,N-diéthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N,N-di-*i*.propylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(N,N-diallylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-4-(1-pipéridyl)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-amino-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 15 [(R)-2-(N,N-diméthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N,N-diéthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(1-pipéridyl)-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-amino-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(N,N-diméthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 20 [(R)-3-(N,N-diéthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(1-pipéridyl)-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(1-morpholino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(1-azétidino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 {(R)-2-[1-(4-méthylpipérazino)]éthylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 25 {(R)-2-[1-(4-phénylpipérazino)]éthylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 {(R)-2-[1-(4-benzylpipérazino)]éthylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 {(R)-2-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 {(R)-2-[1-(4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]éthylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-(1-morpholino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 30 [(R)-3-(1-azétidino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-cyclosporine A ;

- {(R)-3-[1-(4-méthylpipérazino)]propylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 {(R)-3-[1-(4-phénylpipérazino)]propylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 {(R)-3-[1-(4-benzylpipérazino)]propylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 {(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A ;  
 5 {(R)-3-[1-(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl)]propylthio-Sar}<sup>3</sup>-cyclosporine A.  
 [(R)-2-aminoéthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-méthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-éthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-*iso*-propylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 10 [(R)-2-(N-*t*-butylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-phénylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-benzylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-méthyl-N-éthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine  
 A ;  
 15 [(R)-2-(N-méthyl-N-*iso*-propylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-  
 cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-méthyl-N-*tert*-butylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-  
 cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(N-méthyl-N-allylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 20 [(R)-2-(N-méthyl-N-phénylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine  
 A ;  
 [(R)-2-(N-méthyl-N-benzylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine  
 A ;  
 [(R)-2-(N,N-diéthylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 25 [(R)-2-(N,N-di-*iso*-propylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine  
 A ;  
 [(R)-2-(N,N-diallylamino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-2-(1-pipéridyl)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 [(R)-3-aminopropylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;  
 30 [(R)-3-(N-méthylamino)propylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;

- $[(R)-3-(N\text{-éthylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N\text{-iso-propylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N\text{-tert-butylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N\text{-phénylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
5  $[(R)-3-(N\text{-benzylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N\text{-méthyl-N-éthylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N\text{-méthyl-N-}i\text{-propylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
10  $[(R)-3-(N\text{-méthyl-N-}i\text{-butylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N\text{-méthyl-N-allylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N\text{-méthyl-N-phénylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
15  $[(R)-3-(N\text{-méthyl-N-benzylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-2-(N,N\text{-diméthylamino})\text{éthylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N,N\text{-diéthylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
20  $[(R)-3-(N,N\text{-di-}i\text{-propylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(N,N\text{-diallylamino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(1\text{-pipéridyl})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-4\text{-aminobutylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-4-(N\text{-méthylamino})\text{butylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
25  $[(R)-4-(N\text{-éthylamino})\text{butylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-4-(N\text{-}i\text{-propylamino})\text{butylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-4-(N\text{-}i\text{-butylamino})\text{butylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-4-(N\text{-phénylamino})\text{butylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-4-(N\text{-benzylamino})\text{butylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$

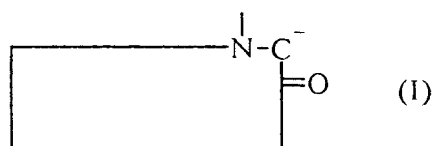
- [(R)-4-(N-méthyl-N-éthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-*i*-propylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- 5 [(R)-4-(N-méthyl-N-*t*-butylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-allylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N-méthyl-N-phénylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- 10 [(R)-4-(N-méthyl-N-benzylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-diméthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-diéthylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(N,N-di-*i*-propylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- 15 [(R)-4-(N,N-diallylamino)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-4-(1-pipéridyl)butylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-2-amino-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(N,N-diméthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- 20 [(R)-2-(N,N-diéthylamino)-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(1-pipéridyl)-2-méthylpropylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-3-amino-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(N,N-diméthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- 25 [(R)-3-(N,N-diéthylamino)-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-3-(1-pipéridyl)-3-méthylbutylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- [(R)-2-(1-morpholino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;
- 30 [(R)-2-(1-azétidino)éthylthio-Sar]<sup>3</sup>-[4'-hydroxy-MeLeu]<sup>4</sup>-cyclosporine A ;

- $\{(R)-2-[1-(4\text{-méthylpipérazino})]\text{éthylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $\{(R)-2-[1-(4\text{-phénylpipérazino})]\text{éthylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $\{(R)-2-[1-(4\text{-benzylpipérazino})]\text{éthylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 5  $\{(R)-2-[1-(4\text{-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl})]\text{éthylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $\{(R)-2-[1-(4\text{-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl})]\text{éthylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $[(R)-3-(1\text{-morpholino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 10  $[(R)-3-(1\text{-azétidino})\text{propylthio-Sar}]^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $\{(R)-3-[1-(4\text{-méthylpipérazino})]\text{propylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $\{(R)-3-[1-(4\text{-phénylpipérazino})]\text{propylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 15  $\{(R)-3-[1-(4\text{-benzylpipérazino})]\text{propylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $\{(R)-3-[1-(4\text{-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl})]\text{propylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 $\{(R)-3-[1-(4\text{-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl})]\text{propylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$   
 20  $\{(R)-3-[1-(4\text{-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridyl})]\text{propylthio-Sar}\}^3\text{-}[4'\text{-hydroxy-MeLeu}]^4\text{-cyclosporine A ;}$

# REVENDICATIONS

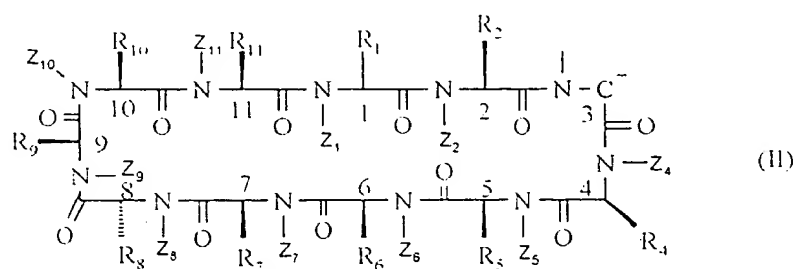
1. Procédé de préparation d'un polyanion intermédiaire pour la préparation de dérivés de cyclosporine caractérisé en ce que l'on traite une cyclosporine par un sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, éventuellement en présence d'un halogénure de métal.

- 5 2. Procédé de préparation d'un polyanion intermédiaire pour la préparation de dérivés de cyclosporine selon la revendication 1 caractérisé en ce que le dit polyanion a pour formule :



dans laquelle  $\boxed{\phantom{\text{cyclosporine}}}$  représente une cyclosporine sur laquelle un ou des groupements hydroxy et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position  $\alpha$  et/ou tout autre groupement acide déprotonable sont éventuellement déprotonés, ou sont sous forme protégée.

3. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le dit polyanion a pour formule générale :



pour laquelle :

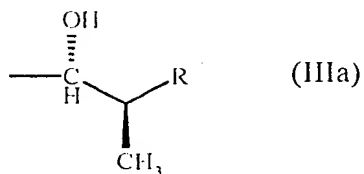
- i) Les substituants  $\text{R}_1$  à  $\text{R}_{11}$  et  $\text{Z}_1$  à  $\text{Z}_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, ou bien



ii) Les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, à l'exception de  $R_4$  et  $Z_4$  qui sont définis de façon à avoir en position -4 l'acide aminé 4'-(hydroxy)MeLeu, ou bien

iii) Les substituants  $R_2$ ,  $R_5$  à  $R_{11}$  et  $Z_2$ ,  $Z_5$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, et

- $Z_1$  est un groupement méthyle, et  $R_1$  a pour formule :



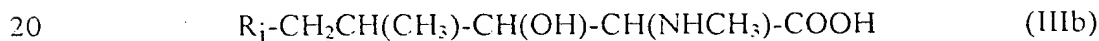
- R étant un groupement de formule  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}'$  pour lequel  $\text{R}'$  représente un radical alkylthio, aminoalkylthio, alkylaminoalkylthio, dialkyl-aminoalkylthio, pyrimidinylthio, thiazolylthio, N-alkylimidazolylthio, hydroxy-alkylphénylthio, hydroxyalkylphényloxy, nitrophénylamino, ou 2-oxopyrimidin-1-yle, ou

- R étant un groupement de formule  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Alk}$  pour lequel Alk représente un groupement alkyle, et

- $Z_4$  et  $R_4$  sont des radicaux tels que l'on a en position -4 un acide aminé MeLeu ou 4'-hydroxyMeLeu, ou bien,

iv)

- $Z_1$  et  $R_1$  sont des groupements tels que l'on a en position -1 une homothréonine substituée de formule générale :



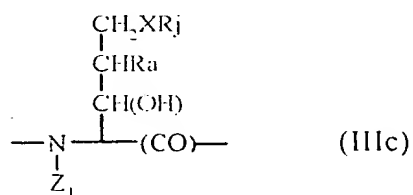
dans laquelle  $\text{R}_i$  représente le n-propyle ou le propényle et la double liaison présente de préférence une configuration trans, et

- $R_2$  et  $Z_2$  sont des radicaux tels que l'on a en position -2 l'acide alpha-aminobutyrique ( $\alpha\text{Abu}$ ), la valine (Val), la norvaline (Nva), ou la thréonine (Thr),

et

- R<sub>4</sub> et Z<sub>4</sub> sont des radicaux tels que l'on a en position -4 la N-méthyl-gamma-hydroxy-leucine ou la N-méthyl-gamma-acétyloxy-leucine, et
- R<sub>5</sub> et Z<sub>5</sub> sont des radicaux tels que l'on a en position -5 la valine, et
- R<sub>6</sub>, Z<sub>6</sub>, R<sub>9</sub>, Z<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> et Z<sub>10</sub> sont des radicaux tels que l'on a en position -6, -9, et -10 la N-méthylleucine, et
- Z<sub>7</sub> et R<sub>7</sub> sont des radicaux tels que l'on a en position -7 l'alanine (Ala), et
- Z<sub>8</sub> et R<sub>8</sub> sont des radicaux tels que l'on a en position -8 la (D)-alanine ou la (D)-sérine, et
- Z<sub>11</sub> et R<sub>11</sub> sont des radicaux tels que l'on a en position -11 la N-méthyl-valine, ou bien,

v) Z<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> sont des groupements tels que l'on a en position -1 un substituant MeBmt ou un substituant ayant pour formule générale :



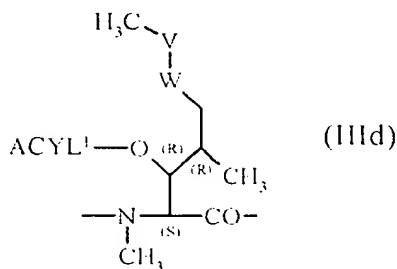
- R<sub>j</sub> représentant un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle inférieur, un alcényle inférieur, un halogénoalkyle inférieur, un aryle, un alkyloxy inférieur, un alkoxy C<sub>1-6</sub> alkyle, un hydroxyméthyle, un alkylthio inférieur, un alkylthioC<sub>1-6</sub>alkyle, un mercaptoC<sub>1-6</sub>alkyle, ou un hétéroaryle, les groupements aryle et hétéroaryle pouvant être substitués avec un ou plusieurs groupements fonctionnels alkyle C<sub>1-6</sub>, alcanoyle C<sub>1-6</sub>, halogénoalkyle C<sub>1-6</sub>, halogène, cyano, hydroxyalkyle C<sub>1-3</sub>, alkyloxy C<sub>1-6</sub>, alkyl-S(O)<sub>n</sub> C<sub>1-6</sub> avec n = 0, 1, 2, NR<sub>b</sub>COR<sub>c</sub> avec R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> représentant indépendamment H ou un alkyle C<sub>1-6</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -OR<sub>b</sub>, -CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, -COR<sub>b</sub>, -NR<sub>b</sub>CONR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, NR<sub>b</sub>COR<sub>c</sub>, -OCOR<sub>b</sub>, -SCOR<sub>b</sub>, ou -OCH<sub>2</sub>O-, et
- R<sub>a</sub> étant un alkyle inférieur, Z<sub>1</sub> étant un alkyle inférieur, un phénylalkyle inférieur, ou un aryle, et X représentant S, SO, SO<sub>2</sub>, O, ou bien NR<sub>b</sub>, et

- $Z_2$  et  $R_2$  sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé L-2-aminobutyryle, norvalyle, L-thréonyle, ou bien le même acide aminé qu'en position -1, et
- 5    •  $Z_4$  et  $R_4$  sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
- $Z_5$  et  $R_5$  sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé L-valyle, ou norvalyle, et
- $Z_6$  et  $R_6$  sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle, et
- 10   •  $Z_7$  et  $R_7$  sont des substituants tels que l'on a en position -7 l'acide aminé L-alanyle, L-2-aminobutyryle, ou L-phénylalanyle, et
- $Z_8$  et  $R_8$  sont des substituants tels que l'on a en position -8 l'acide aminé D-alanyle ou L-alanyle, et
- $Z_9$  et  $R_9$  sont des substituants tels que l'on a en position -9 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle ou N-méthyl-L-valyle, et
- 15   •  $Z_{10}$  et  $R_{10}$  sont des substituants tels que l'on a en position -10 l'acide aminé N-méthyl-L-leucyle ou L-leucyle, et
- $Z_{11}$  et  $R_{11}$  sont des substituants tels que l'on a en position -11 l'acide aminé N-méthyl-L-valyle, L-valyle, ou L-2-aminobutyryle, ou bien
- 20   vi) Les substituants  $R_4$  à  $R_{11}$ , et  $Z_4$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, et :  $Z_1$  et  $R_1$  sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt ou dihydro-MeBmt, et
- $Z_2$  et  $R_2$  sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé  $\alpha$ Abu, Thr, Val, ou Nva, ou bien
- 25   vii) Les substituants  $R_7$  à  $R_{11}$ , et  $Z_7$  à  $Z_{11}$  sont définis comme pour la cyclosporine A, et :
  - $Z_1$  et  $R_1$  sont des substituants tels que l'on a en position -1 l'acide aminé MeBmt, dihydro-MeBmt, ou 8'-hydroxy-MeBmt, et

- $Z_2$  et  $R_2$  sont des substituants tels que l'on a en position -2 l'acide aminé  $\alpha$ Abu, Val, Thr, Nva, ou MeOThr, et
  - $Z_4$  et  $R_4$  sont des substituants tels que l'on a en position -4 l'acide aminé MeLeu,  $\gamma$ -hydroxy-MeLeu, MeIle, MeVal, MeThr, MeAla, Mealle, ou MeaThr, et
  - 5 •  $Z_5$  et  $R_5$  sont des substituants tels que l'on a en position -5 l'acide aminé Val, Leu, MeVal, ou MeLeu, et
  - $Z_6$  et  $R_6$  sont des substituants tels que l'on a en position -6 l'acide aminé MeLeu,  $\gamma$ -hydroxy-MeLeu, ou MeAla,
- à condition que lorsque  $R_4$  et  $Z_4$  signifient MeLeu,  $R_5$  et  $Z_5$  signifient alors MeVal ou
- 10 MeLeu ou bien  $R_1$  et  $Z_1$  signifient 8'-hydroxy-MeBmt, ou bien

viii) Les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  définissent une cyclosporine pour laquelle le carbone en 3' du résidu en position -1 ou le carbone en  $\beta$  du résidu en position-2 est substitué par O-acyle ou oxo, et notamment

- $Z_1$  et  $R_1$  sont des substituants tels que l'on a en position -1 un résidu de formule
- 15 générale



pour laquelle -v-w- est  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$  ou  $\text{CH=CH}$  trans et  $\text{ACYL}^1$  représente un groupe acyle, et

- $Z_2$  et  $R_2$  sont des substituants tels que l'on a en position -2 un acide aminé  $\alpha$ Abu, Val, Thr, Nva, ou le résidu d'un  $\alpha$ -acide aminé  $\beta$ -O-acylé, et
- 20 •  $Z_5$  et  $R_5$  sont des substituants tels que l'on a en position -5 un acide aminé Val, ou Nva lorsque l'on a simultanément un acide aminé Nva en position -2, et

- $Z_8$  et  $R_8$  sont des substituants tels que l'on a en position -8 un acide aminé (D)-Ala, un résidu d'un  $\alpha$ -acide aminé  $\beta$ -O-acylé ou  $\beta$ -hydroxylé ayant la configuration (D), et
- les substituants en position -4, -6, -7, et -9 à -11 sont définis comme pour la cyclosporine A,

un ou des groupements hydroxy et/ou un ou des atomes d'azote non-méthylés en position  $\alpha$  et/ou tout autre groupement acide déprotonable présents dans ladite formule générale (II) étant éventuellement déprotonés ou sous forme protégée.

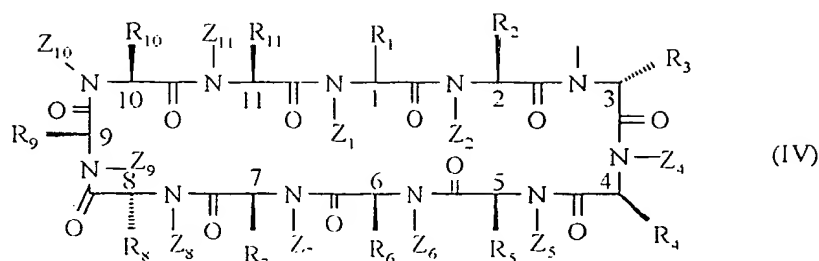
4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le sel métallique de l'hexaméthylidisilazane est un sel alcalin.

5. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le sel métallique de l'hexaméthylidisilazane est choisi parmi le sel de lithium de l'hexaméthylidisilazane, le sel de sodium de l'hexaméthylidisilazane ou le sel de potassium de l'hexaméthylidisilazane.

6. Procédé selon la revendication 1 caractérisée en ce que le traitement de la cyclosporine s'effectue dans un éther aliphatique ou cyclique, un hydrocarbure aromatique, ou bien un mélange de ces solvants.

7. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que, lorsque le traitement de la cyclosporine est effectué en présence d'un halogénure de métal, le dit halogénure de métal est choisi parmi le chlorure de lithium, le chlorure de césium, le fluorure de césium, le chlorure cuivreux ou le chlorure mercurique.

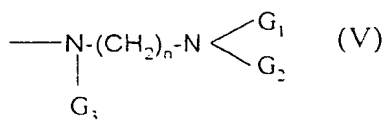
8. Utilisation du polyanion préparé selon l'une des revendications précédentes pour la préparation de dérivés de cyclosporine de formule générale :



pour laquelle :

1) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis dans la revendication 3 en i), et  $R_3$  représente un substituant  $-S-Alk-R^\circ$  pour lequel :

- 5 – Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et
- $R^\circ$  représente
  - soit un radical carboxy ou alkyloxycarbonyle,
  - soit un radical  $-NG_1G_2$  pour lequel  $G_1$  et  $G_2$ , identiques ou différents, représentent
 10 des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, alcényle (2 à 4C), cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy, alkyloxycarbonyl, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1
 15 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle contenant 4 à 6 chaînons, saturé ou insaturé, pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle, phényle ou benzyle,
  - soit un radical de formule générale :



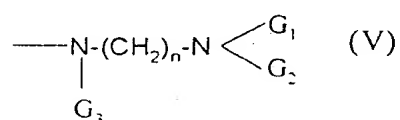
- 20 pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  sont définis comme ci-dessus,  $G_3$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et  $n$  est un nombre entier de 2 à 4, les portions ou radicaux alkyle définis ci-dessus étant droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou bien

2) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis dans la revendication 3 en ii), et  $R_3$  représente  $-S-CH_3$  ou un substituant  $-S-Alk-R^\circ$  pour lequel :

– Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et

5 –  $R^\circ$  représente

- soit un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxycarbonyle,
- soit un radical  $-NG_1G_2$  ou un radical de formule générale :



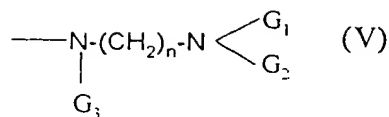
tels que définis ci-avant,

10 3) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis dans la revendication 3 en iii), et  $R_3$  est un radical de structure  $-S-Alk-R^\circ$  pour lequel :

– Alk représente un radical alkylène contenant 2 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou cycloalkylène contenant 3 à 6 atomes de carbone et

–  $R^\circ$  représente

- 15 • soit un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, carboxy ou alkyloxycarbonyle,
- soit un radical  $-NG_1G_2$  pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alkyle, cycloalkyle (3 à 6C), phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène, alkyloxy, alkyloxycarbonyle, amino, alkylamino ou dialkylamino), ou représentent des radicaux benzyle ou
- 20 hétérocyclyle saturé ou insaturé contenant 5 ou 6 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes, ou pour lequel  $G_1$  et  $G_2$  forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par alkyle,
- soit un radical de formule générale :



tel que défini précédemment, ou bien

4) les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis dans la revendication 3 en iv), et  $R_3$  est un substituant :

- 5 - alkyle en  $C_2$  à  $C_6$ , alcényle, alcynyle, linéaires ou ramifiés, ces groupes pouvant encore être substitués par un groupe hydroxy, amino, alkylamino en  $C_1$  à  $C_4$ , dialkylamino en  $C_1$  à  $C_3$ , alkyloxy, ou acyloxy, ou
- $\text{COOG}_4$  ou  $\text{CONHG}_4$ ,  $G_4$  étant un alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou
- 10 -  $\text{---Y---G}_5$  dans laquelle  $Y = S, O$ , et  $G_5$  est un alkyle en  $C_1$  à  $C_4$ , un alcényle ou un alcynyle, linéaires ou ramifiés, et dans laquelle si  $Y = S$ ,  $G_5$  peut être aussi un aryle ou un hétéroaryle, ou
- un groupement halogène, ou cyano, ou
- $\text{CHG}_6\text{G}_7$ , dans laquelle  $G_6$  est un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, phényle, et  $G_7$  est un atome d'hydrogène, ou un groupe hydroxy, halogène,
- 15 amino, alkylamino en  $C_1$  à  $C_4$ , dialkylamino en  $C_1$  à  $C_4$ , acyloxy, *t*-butoxycarbonyl-amino-éthoxy-éthoxy-acétyloxy, ou alkyloxycarbonyl, ou bien

5) Les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis dans la revendication 3 en v), et  $R_3$  est un groupement tel que l'on a en position -3 un résidu  $\alpha$ -

20 (méthylmercapto)-sarcosyl ou N-méthyl-(D)-alanyl, ou bien

6) Les substituants  $R_1$  à  $R_{11}$  et  $Z_1$  à  $Z_{11}$  sont tels que définis dans la revendication 3 en vi), et  $R_3$  est un groupement  $C_{1-6}$ alkyle, halogéno $C_{1-6}$ alkyle, hydroxy $C_{1-6}$ alkyle, mercapto $C_{1-6}$ alkyle, amino  $C_{1-6}$ alkyle,  $C_{2-5}$ alkoxycarbonyl-amino-( $C_{1-4}$ alkyle), nitro $C_{1-6}$ alkyle, cyano $C_{1-5}$ alkyle,  $C_{1-6}$ alkoxy-( $C_{1-6}$ alkyle),  $C_{1-6}$ alkylthio-( $C_{1-6}$ alkyle),  $C_{2-7}$ alcanoyloxy-( $C_{1-6}$ alkyle),  $C_{2-7}$ diazoalcanoyloxy-( $C_{1-6}$ alkyle), carboxy-( $C_{1-6}$ alkyle),  $C_{2-7}$ alkoxycarbonyl-( $C_{1-6}$ alkyle), aminocarbonyl-( $C_{1-4}$ alkyle),

25



aminocarbonyloxy-(C<sub>1-4</sub>alkyle), amino-(C<sub>1-4</sub> alcanoyloxy)-(C<sub>1-4</sub>al-kyle), amino-(C<sub>2-6</sub>alkoxycarbonyl)-(C<sub>1-4</sub>alkyle), C<sub>2-7</sub> alkylcarbonyle, C<sub>2-7</sub>alkoxycarbonyle, C<sub>1-6</sub>alkylthio, hydroxy-C<sub>1-6</sub>alkylthio, C<sub>1-6</sub> alkoxy-(C<sub>1-6</sub>alkylthio), C<sub>2-11</sub>alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylthio), C<sub>2-11</sub>alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub> alkylsulfinyle), C<sub>2-11</sub>-alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylsulfonyle), aminocarbonyloxy-(C<sub>2-4</sub> alkylthio), C<sub>2-11</sub>amino-alcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylthio), aminocarbonyloxy-(C<sub>2-4</sub> alkylsulfinyle), aminocarbonyl-oxy-(C<sub>2-4</sub>alkylsulfonyle), aminoalcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub> alkylsulfinyle), aminoalcanoyloxy-(C<sub>2-4</sub>alkylsulfonyle), aminocarbonyle, C<sub>3-6</sub> alcényle, C<sub>3-6</sub>alcynyle, halogénoC<sub>3-6</sub>alcényle, halogénoC<sub>3-6</sub>alcynyle, hydroxy C<sub>3-6</sub> alcényle, aryl-(C<sub>1-6</sub>alkyle), aryl-(C<sub>1-6</sub>alkyle) hydroxylé, aryl-(C<sub>3-6</sub>alcényle), aryl-(C<sub>3-6</sub>alcynyle), aryl-(C<sub>3-6</sub>alcényle) hydroxylé, aryl-(C<sub>3-6</sub>alcynyle) hydroxylé, arylthio, hétéroarylthio, aryl-(C<sub>2-5</sub>alkoxycarbonylamino)-(C<sub>1-4</sub>alkyle), halogène, cyano, ou un groupe de formule Q-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>n</sub>-CO-O-CH<sub>2</sub>- pour laquelle n est 1, 2, ou 3, et Q est amino, ou bien

7) les substituants R<sub>1</sub> à R<sub>11</sub> et Z<sub>1</sub> à Z<sub>11</sub> sont tels que définis dans la revendication 3 en vii), et R<sub>3</sub> est un groupement tel que l'on a en position -3 un acide aminé (D)-MeAla, ou bien

8) les substituants R<sub>1</sub> à R<sub>11</sub> et Z<sub>1</sub> à Z<sub>11</sub> sont tels que définis dans la revendication 3 en viii), et R<sub>3</sub> est un groupement tel que l'on a en position -3 un α-acide aminé N-méthylé en position α et ayant la configuration (D),

20 par addition sur le dit polyanion d'un agent électrophile, les fonctions de la cyclosporine mise en jeu pouvant interférer avec la réaction ayant été le cas échéant préalablement protégées, suivie de l'élimination le cas échéant du/des radicaux protecteurs, puis éventuellement des étapes de séparation et de purification.

9. Procédé de préparation de dérivés de cyclosporine substitués en position -3 caractérisé en ce que l'on prépare un polyanion par traitement d'une cyclosporine par un sel métallique de l'hexaméthylidisilazane, éventuellement en présence d'un halogénure de métal, puis l'on additionne un agent électrophile, les radicaux hydroxy présents sur la cyclosporine pouvant éventuellement interférer avec la réaction étant

préalablement protégés, puis l'on élimine le cas échéant les radicaux protecteurs et/ou transforme éventuellement le produit obtenu en un sel lorsqu'ils existent.

● ORIGINAL